EPILEPSIA ADULTULUI – GHID DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT

Cristina Panea[1], O. Băjenaru[2], A. Şerbănescu[3]
[1]Spitalul Clinic Elias, Bucureşti, [2]Spitalul Universitar de Urgenţă, Bucureşti, [3]Spitalul Clinic Colentina, Bucureşti

Începând cu acest număr al revistei SNR, vă prezentăm proiectele noastre pentru ghidurile de diagnostic şi tratament în neurologie. Pentru ca forma lor finală să fie una dintre cele mai adecvate, aşteptăm cât de curând sugestiile dumneavoastră.

Preşedinte SNR
Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru

I. DEFINIŢIE, TERMINOLOGIE

Epilepsia – suferinţă cronică cerebrală manifestată prin crize epileptice recurente, spontane.

Criza epileptică – episod brusc, stereotip de manifestare motorie, senzitivă, senzorială, comportamentală şi/sau modificare a stării de conştienţă ce se datorează activării bruşte, necontrolate, a unei populaţii neuronale.

Crize epileptice repetate = apar la intervale scurte de timp (minute, ore) separate de intervale de normalitate clinică (interval liber).

Stare de rău epileptic (status epileptic) = crize repetate neîntrerupte de revenire la normalitate (fără interval liber).

Crize epileptice morfeice (hipnice) = crizele care apar în timpul somnului.

Sindromul epileptic = manifestare epileptică definită de elemente clinice (tipul semiologic de criză epileptică), electroencefalografice, status neurologic, etiologie, prognostic şi uneori răspuns terapeutic.

II. DIAGNOSTICUL EPILEPSIEI

În etape standardizate, pe baza elementelor clinice, electroencefalografice, a investigaţiilor de laborator şi neuroimagistice:

Etapa 1: Stabilirea diagnosticului de criză epileptică

1. Analiza aspectului clinic al manifestării paroxistice obţinut prin:
   - observaţie directă – dacă se petrece în prezenţa examinatorului;
   - relatarea pacientului;
   - relatarea unor martori oculari.

Elementele de diagnostic oferite de observaţia directă sau anamneză sunt:

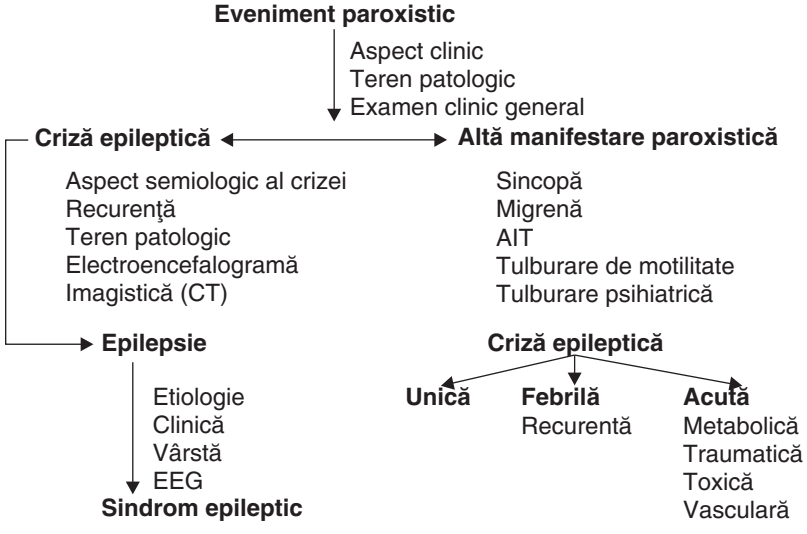

Figura 1

- Circumstanţele de apariţie (unde, când, starea de activitate?);
- Modul de debut şi posibile manifestări premergătoare;
- Semnele clinice şi/sau simptomele ce caracterizează atacul;
- Durata totală a manifestării;
- Modul de încetare a manifestării;
- Starea clinică reziduală.

2. Anamneză: antecedente heredocolaterale şi personale, patologie asociată
3. Examen clinic general şi neurologic

Diagnosticul pozitiv de criză epileptică este susţinut de:

- Debut brusc (paroxistic);
- Durată scurtă (secunde – minute);
- Semne de suferinţă a unei arii cerebrale (ex: mişcări sau posturi involuntare; halucinaţii vizuale, auditive, olfactive; parestezii etc.);
- şi/sau modificarea stării de conştienţă, cu sau fără păstrarea posturii, cu amnezia totală a episodului;
- Sfârşit brusc, cu revenirea la statusul anterior crizei;
- Post criză: somnolenţă, mialgii, confuzie – tranzitorii.

Diagnosticul diferenţial al crizei epileptice se face cu alte manifestări paroxistice ce denotă o suferinţă cerebrală primară (dar de altă natură) sau secundară. Iată câteva dintre acestea, mai frecvent întâlnite (tabelul 1).

Diagnosticul crizei epileptice continuă cu *determinarea formei semiologice de criză* – criterii clinice şi electroencefalografice (Comisia de clasificare şi Terminologie a Ligii Internaţionale Împotriva Epilepsiei, 1981 – anexa 1). Tipul de criză epileptică este definit, potrivit noilor propuneri ale Ligii Internaţionale de Luptă Împotriva Epilepsiei (ILAE) ca având un mecanism fiziopatologic şi un substrat anatomic bine precizate şi unice, constituind punctul de plecare pentru un diagnostic etiologic, definirea unui sindrom şi stabilirea conduitei terapeutice.

Examen de etapă (4): electroencefalograma (EEG)

În funcţie de extensia manifestărilor clinice şi aspectul electroencefalografic, crizele epileptice se împart în crize parţiale şi crize generalizate.

I.A. Crizele parţiale

Conform noului consens propus de ILAE se vor numi *Crize focale* şi este preferabil ca referirea la ele să se facă utilizând direct termenul semiologic ce le caracterizează (ex: crize oculogire).

Tabelul 1

Boli cerebrale primare	Atacul ischemic tranzitor	Vârstă înaintată Teren vascular cunoscut sau probabil Durată lungă (15 min – ore) Semne neurologice teritoriu vascular Tulburări cardiovasculare asociate
	Migrena neurologică	Istoric familial sau personal Cefalee, premergătoare, tipică Fenomene asociate: vărsături, fotofobie, fonofobie Durată mai lungă
	Distonii, diskinezii, mioclonii	Durată lungă Semne neurologice antecedente sau asociate sugestive
Boli psihiatrice		Durată variabilă Teren psihiatric cunoscut Manifestări polimorfe, nesistematizate
Tulburări hemodinamice sistemice: sincopa	1. Cardiacă: – insuficienţă cardiacă – blocuri de conducere – tulburări paroxistice de ritm – obstructive (cardiomiopatie obstructivă, stenoză aortică, mixom atrial) 2. Ortostatică: – idiopatică – hipovolemică – neurologică (neuropatie autonomă) – medicamentoasă (beta-blocante) 3. Vaso-vagală: – reflex vaso-vagal (micţiune, durere) – boală de sinus carotidian 4. Boală cerebrovasculară: trombotică, embolică 5. Hiperventilaţie	• Debut relativ brusc, legat de schimbarea poziţiei • Fenomene premergătoare prezente: slăbiciune musculară generalizată, scăderea globală a acuităţii vizuale • Manifestări asociate: paloare, tulburări vegetative, hipotensiune arterială
Dezechilibre metabolice	• Criza hipoglicemică • Dezechilibre electrolitice	

Crizele focale se caracterizează prin:

- simptome sau semne clinice sugestive pentru localizarea focarului, dar fără pierderea stării de conştienţă/afectarea ei parţială în criza focală temporală;
- se poate continua cu criză generalizată (care primeşte numele de secundar generalizată);
- anomalie focală EEG.

Crizele focale

a. Crize motorii: focar în lobul frontal controlateral manifestării clinice. În funcţie de aria motorie implicată, se descriu mai multe forme de crize parţiale motorii:

- *Crize motorii strict localizate* – contracţii tonice sau clonice limitate la un segment de membru sau la un membru, fără tendinţă de iradiere; electroencefalografic (EEG) se evidenţiază un focar iritativ (aspect de polivârf, vârf-undă sau undă teta ascuţită) limitat în aria 4.
- *Crize motorii jacksoniene* – contracţii tonice urmate de convulsii ce apar la nivelul unui segment şi se extind progresiv pe tot hemicorpul (clasic cu debut distal la membrul superior şi extensie ce cuprinde tot membrul superior, apoi hemifaţa şi apoi membrul inferior) şi regresie în ordinea inversă apariţiei, postcritic putând apărea deficit motor sau/şi afazie (paralizie postcritică Todd); EEG – focar iritativ prerolandic (arie motorie principală).
- *Crize versive* – devierea conjugată a capului şi globilor oculari spre partea opusă focarului (adversive, controversive), sau mai rar, spre focarul epileptic (versive sau ipsiversive); EEG – focar iritativ frontal (arie 8), foarte rar temporal sau parietal.
- *Crize oculo-clonice* – clonii ritmice, conjugate ale globilor oculari în plan lateral cu durată de 1-2 minute, finalizate printr-o deviere tonică conjugată, leziunea afectând atât lobul frontal (aria 8) cât şi lobul occipital (aria 19, care conferă aspectul de ritmicitate); EEG – focar iritativ fronto-central cu tendinţă la generalizare.
- *Crize posturale/hemicorp* – torsionare, trunchiului spre partea opusă focarului, ridicarea membrului superior controlateral focarului, extensia şi pronaţia membrului superior de aceeaşi parte, extensia membrelor inferioare; EEG – focar iritativ central (arie motorie suplimentară).
- *Crizele de arie motorie suplimentară* – ridicarea membrului superior opus în poziţie de abducţie şi flexie, devierea capului şi globilor oculari de aceeaşi parte, oprirea vorbirii urmată de repetarea unei silabe sau a unui cuvânt (palilalie paroxistică); se poate bilateraliza; EEG – focar iritativ central (arie motorie suplimentară); în cazul bilateralizării, focarul apare în ambele emisfere sau apare o activitate iritativă generalizată (vârf-undă).
- *Crize afazice* – afazie tranzitorie de tip expresiv (arie 44) sau receptiv (Wernicke); EEG – focar iritativ frontotemporal anterior.
- *Crize operculare* – hipersalivaţie şi masticaţie (focar la nivelul operculului rolandic, insular); EEG – focar iritativ fronto-temporal.
- *Crize fonatorii* – oprirea vorbirii (baraj verbal) sau repetări de silabe sau cuvinte (vocalizări); EEG – focar iritativ frontotemporal (focar epileptic frontal inferior sau temporal) sau central (arie motorie suplimentară).

b. Crize senzitive generate de un focar epileptogen situat în lobul parietal. În funcţie de aria afectată, se descriu:

- *Crize somatosenzitive jacksoniene* – parestezii la nivelul hemicorpului opus focarului, cu extensie progresivă similară cu criza motorie de acelaşi tip, uneori cu extensie şi spre aria motorie principală când se însoţeşte de senzaţie de mişcare a unui membru; EEG – focar iritativ centro-parietal (arie senztitivă principală).
- *Crize de arie senzitivă secundară* – senzaţie paroxistică de amorţeală sau de frig pe ambele hemicorpuri; EEG – focar iritativ central (arie senzitivă secundară, are reprezentare bilaterală).

c. Crizele senzoriale

- *Vizuale:*
  - *iluzionale:* perceperea deformată (dimensiune, formă, distanţă, poziţie) a obiectelor şi spaţiului înconjurător; focar la nivelul ariei 17 sau temporal (dau sentimentul de ireal afectând şi starea de conştienţă); EEG – focar iritativ occipito-temporal;
  - *halucinatorii:* simple, sub formă de scintilaţii punctiforme, liniare, geometrice în hemicâmpurile opuse focarului occipital, cu corespondent iritativ EEG; complexe, sub formă de figuri, peisaje dinamice, de obicei ca manifestare în criza parţială complexă prin focar temporal;
  - *agnozice:* incapacitatea de a recunoaşte imaginile obiectelor şi persoanelor; focar la nivelul răspântiei temporo-parieto-occipitale;
- *auditive:*
  - *iluzionale:* perceperea deformată a sunetelor (ca intensitate, tonalitate, distanţă) reale; focar temporal;

– *halucinatorii:* percepţia unor sunete elementare inexistente (focar în aria primară auditivă) sau a unor sunete complexe inexistente (voci, ordine; focar auditiv primar extins către ariile temporale integrative – în criza parţială complexă);
– *agnozice:* incapacitatea de a recunoaşte sunete complexe familiare.

• *Olfactive, gustative:*
– *iluzionale:* perceperea paroxistică denaturată a unor mirosuri existente (focar la nivelul uncusului hipocampic) sau gusturi (ariile gustative sau cele din vecinătate);
– *halucinatorii:* perceperea unor mirosuri sau gusturi ireale (halucinaţii simple) cărora li se atribuie şi o sursă (halucinaţii complexe – dreamy-state); în crizele uncinate.

• *Vestibulare:*
– *iluzionale:* senzaţie de plutire; focar temporal;
– *halucinatorii:* senzaţie de rostogolire, rotire, alunecare a obiectelor sau a bolnavului; focar temporal, parietal sau parieto-occipital.

d. Crize vegetative

• *Crize de hiperhidroză* – generalizate sau localizate; tumori de lob frontal, de ventricul III, encefalite;
• *Crize de hipertermie* – tumori de nuclei bazali, glandă pineală, encefalite;
• *Crize respiratorii* – hiperpnee paroxistică de 1-2 minute, apoi apnee; tumori hipotalamice;
• *Crize vegetative diencefalice*: anterioare – vasodilataţie, hipertensiune arterială, tahicardie, tahipnee, midriază, hipersalivaţie, hipersudoraţie (leziuni anterioare de ventricul III); posterioare – hipertermie, spasme faciale, rotaţia capului, masticaţie, mişcări coreiforme, halucinaţii auditive şi vizuale (leziuni posterioare de nuclei bazali);
• *Crize de hipertensiune arterială* – durată de 10-20 min; leziuni frontale şi de pol temporal;
• *Crize vagale de arie 13* – paloare, dispnee, hipotensiune marcată, bradicardie, hipermotilitate digestivă; EEG – traseu lezional bifrontal (teta-delta).

e. Crize cu simptome psihice

• *Cu simptome psihosenzoriale* – halucinaţii complexe;
• *Cu simptome cognitive* – senzaţie de vis, de familiaritate (déja vu), de înstrăinare (jamais vu), de dedublare a personalităţii, de memorie panoramică, de idee forţată;
• *Cu simptome afective* – anxietate, depresie, euforie, furie, erotice.

Criza parţială simplă poate evolua către:

• criză focală complexă;
• criză generalizată;
• stare de rău epileptic focal: repetarea crizei, fără întrerupere, timp de ore, zile (ex.: epilepsia parţială continuă – crize jacksoniene repetate cu mioclonii intercritic în acelaşi teritoriu, status epileptic unilateral de tip mioclonic – mioclonii palpebrale, crize oculogire sau mioclonii ale membrului superior ce se extind la membrul inferior homolateral, conştienţă păstrată sau comă cu tulburări vegetative, posibil deficit motor asociat, modificări EEG la nivelul emisferului controlateral) (tabelul 2).

I.B. Crizele focale complexe/temporale sau de regiune temporo-parieto-occipitală

Diagnosticul pozitiv:

• Debut brusc
• Durată de secunde – 2-3 minute
• Manifestare clinică ce constă în:
– *modificarea stării de conştienţă* – inabilitatea de a răspunde adecvat la stimuli exteriori datorită afectării percepţiei şi/sau capacităţii de răspuns; pacientul pare neatent, confuz sau obnubilat, nu răspunde sau răspunde eronat la ordine verbale;
– *automatisme motorii* – comportament stereotip, uneori ritmic, ce continuă activitatea anterioară crizei (eupraxic) sau apariţia unor manifestări motorii simple (clipit frecvent, mestecat, înghiţit, frecare a mâinilor etc) sau complexe:
– *gestuale* – mişcări de îmbrăcare-dezbrăcare, căutare, aranjare a hainelor, aranjare a obiectelor, apărare;
– *verbale* – repetare a ultimului cuvânt pronunţat la începutul crizei, repetarea unor întrebări sau fraze, exclamaţii;
– *mimice* – imobilitate (aspect de mască), indiferenţă, frică, bucurie, concentrare;
– *ambulatorii* – deplasare în spaţiu pe distanţe şi durate variabile (minute, ore), timp în care efectuează activităţi normale sau pot comite acte antisociale; pot fi activate de somn;
– *rotatorii* – mişcare circulară, rotatorie a pacientului în spaţiu sau în jurul propriei persoane (giratoriu);
– gelastice – accese de râs
– sfârşit brusc, cu normalizarea stării de conştienţă, dar amnezia totală sau parţială (lacunară) a crizei;
– aspect EEG de focar iritativ situat temporo-frontal sau centro-parietal.

Tabelul 2
Diagnosticul diferenţial al crizelor parţiale simple

	Debut	Durata	Manif. clinică	Semne asociate	Etiologie	Aspect EEG
Ticuri	Brusc, la orice vârstă, accentuat emoţional	Lungă (săptămâni –ani)	Mişcări sau vocalizări stereotipe repetate	Absente sau comportamentale (boala ticurilor)	Psihogenă sau genetică (boala ticurilor)	Normal
Distonii, diskinezii	Brusc (acute) sau insidios	Minute – ani, continue	Blefaro-spasm, hemi-spasm facial, torticolis, alte posturi distonice	Absente sau ale bolii generatoare	Idiopatice sau secundare: toxic medicamentoase (psihotrope, metoclopramid) sau cerebrale (vasculare, tumorale, traumatice)	Normal sau specific suferinţei cerebrale cauzatoare
Mioclonii	Brusc (la trezirea din somn) sau insidios (secundare)	Minute – ore, ani	Mioclonii localizate sau generalizate la nivelul membrelor, feţei	Absente sau ale cauzei generatoare	Benigne (ereditare), secundare (ex. tulburări electrolitice, anoxie cerebrală, boli degenerative)	Normal sau modificări difuze (secundare)
Migrenă	Lent (minute)	Minute	Parestezii, deficit motor, tulburări vizuale	Cefalee sub formă de hemicranie, vărsături	Ereditară	Normal, rareori patologic
Accident vascular ischemic tranzitor	Brusc	Minute – ore	Parestezii, deficit motor, vertij, deficite senzoriale	Tulburări circulatorii, cardiace	Boala vasculară cerebrală (aterotrombotică), boală cardiacă emboligenă	Normal sau modificare diferită de cea epileptică
Tulburări somn	Brusc	Minute	Bruxism, verbalizare, distonii, mioclonii	Insomnie, somnolenţă diurnă, tulb. afective	Idiopatică, secundară	Confirmare polisomnografică

Desfăşurarea crizei este variabilă (uneori chiar la acelaşi pacient), tulburarea de conştienţă poate apărea prima sau poate fi precedată de manifestarea focală simplă – care capătă atribut de aură (frecvent senzorială, discognitivă) – sau de automatism motor.

Criza focală complexă poate evolua către:
- criză epileptică generalizată;
- stare de rău focal complex: repetarea crizelor timp de ore sau zile, fără ca pacientul să-şi recapete luciditatea între două crize, timp în care prezintă automatisme motorii variate, simple şi complexe asociate cu manifestări psihiatrice (automatism ambulator cu dezvoltarea unui comportament inadecvat, uneori antisocial, manifestări paroxistice de tip psihotic).

Diagnosticul diferenţial al crizei focale complexe:
- criză epileptică generalizată de tip absenţă;
- suferinţe cerebrale ce se însoţesc de tulburări amnezice – ex.: amnezia globală tranzitorie (în care însă starea de conştienţă este păstrată pe parcursul atacului ce durează câteva ore);
- afecţiuni psihiatrice: hipomania, schizofrenia, atacul de panică etc;
- tulburări metabolice ce asociază manifestări vegetative, stare confuzională;
- tulburări ale somnului: automatism ambulator nocturn, pavor nocturn etc.

II. Crizele generalizate

Crizele generalizate se caracterizează prin:
- pierdere de conştienţă cu/fără manifestări motorii bilaterale;
- anomalii electroencefalografice generalizate, cu debut unilateral cu extensie bilaterală sincronă – în criză;
- amnezia crizei.

1. Criza de absenţă

a. Absenţa tipică

Diagnostic pozitiv
- debut brusc, cu întreruperea activităţilor;
- pierdere completă a conştienţei, durată 10-20 sec;
- conservarea tonusului muscular (sau variaţie nesemnificativă) cu păstrarea posturii fixe, imobile, ochii deschişi;
- poate asocia: automatisme simple, limitate (clipit, mestecat, deglutiţie) sau mioclonii ale degetelor, sincrone cu descărcările specifice de pe traseul electroencefalografic;
- manifestări vegetative (hipersalivaţie, hipersudoraţie, paloare, bradicardie);
- incontinenţă urinară;
- sfârşit brusc, cu revenirea stării de conştienţă şi reluarea activităţilor;

- postcritic, pacientul are amnezia completă a crizei; poate deduce indirect producerea ei prin percepţia întreruperii activităţii şi modificarea elementelor ambientale, dacă durata crizei a fost mai mare de câteva secunde;
- Aspect electroencefalografic:
  – în afara crizei: normal, în limitele aspectului specific vârstei;
  – în criză: complex vârf-undă bilateral, sincron, în toate derivaţiile (generalizat) cu frecvenţă de 3 Hz, concomitent cu criza clinică;
- Crizele pot fi declanşate de hiperventilaţie şi de fotostimulare.

Diagnosticul diferenţial ia în consideraţie (tabelul 3):

- stări confuzionale secundare unor dezechilibre metabolice;
- tulburări psihiatrice.

b. Absenţa atipică

Diagnostic pozitiv

- debut şi sfârşit mai lent
- pierderea incompletă sau inconstantă a stării de conştienţă
- manifestări asociate importante:
  – mioclonii (absenţe mioclonice) generalizate sau localizate, cu corespondent EEG în vârfuri sau vârf-undă de 2-3 sau 4-6 c/s, pe fondul unui polimorfism al traseului; miocloniile determină schimbarea poziţiei capului şi membrelor superioare, mai rar cădere.
  – atonie (absenţe amiotonice) – pierderea inconstantă a conştienţei, dar cu scăderea bruscă a tonusului muscular ce poate determina cădere (derobare) sau hipotonie parţială a extremităţii cefalice (căderea capului pe piept); EEG: descărcări generalizate, sincrone de vârf-undă sau unde lente ascuţite de 2-3 c/s;
  – automatisme (absenţa cu automatisme) – automatisme la nivelul membrelor şi extremităţii cefalice; EEG: vârf-undă sau polivârfuri generalizate;
  – hipertonie (absenţele hipertonice) – pierderea progresivă a conştienţei concomitent cu creşterea tonusului muscular, eventual retropulsie;
  – manifestări vegetative – enuretice (pierderi de conştienţă, pierdere de urină şi complexe vârf-undă de 2-3 c/s), vasomotorii, sternutatorii şi tusive (afectarea parţială a conştienţei şi crize de strănut sau tuse)
- aspectul electroencefalografic este caracterizat de un traseu intercritic cu aspect patologic, pe fondul căruia apar în criză descărcări generalizate, sincrone de complex vârf-undă sau polivârf-undă cu frecvenţă de 2-3 c/s;
- crizele însoţesc de obicei suferinţe cerebrale organice şi apar concomitent şi cu alte tipuri de crize epileptice;
- se pot manifesta şi după vârsta de 20 de ani.

Diagnosticul diferenţial al absenţelor atipice:

- cu alte forme de epilepsie: absenţa tipică, criza parţială complexă, crizele generalizate tonice, atonice, mioclonice;
- cu afecţiuni ce se însoţesc de modificarea tonusului muscular şi cădere;
- tulburări circulatorii (ischemie în teritoriul cerebral anterior, vertebro-bazilar, medulo-spinal), aritmii cardiace, distonii kinesigene, cataplexie,

Tabelul 3

Alte forme de epilepsie: criza parţială complexă, absenţa atipică

	Absenţa tipică	Absenţa atipică	Criza parţială complexă
Debut	Brusc	Relativ brusc	± precedat de criză parţială simplă
Durată	10-20 sec	Zeci sec	Secunde – minute
Pierderea conştienţei	Totală	Incompletă	Incompletă
Manifestări asociate	Scurte mişcări automate de clipit	Automatisme simple frecvente, modificări de tonus nuscular, fenomene vegetative	Automatisme motorii simple sau complexe
Sfârşit	Brusc	Mai puţin brusc	Posibil scurtă dezorientare postictală
Provocare prin hiperventilaţie	Frecvent	Rar	Rar
Provocare prin fotostimulare	Frecvent	Rar	Foarte rar
Aspect EEG	Intercritic – normal; în criză: complexe vârf-undă de 3 c/s bilaterale, sincrone	Intercritic – anormal; în criză: complexe vârf undă generalizate de 2-3 c/s,	Intercritic – posibil normal sau focar iritativ temporal sau frontal
Vârsta de apariţie	4-20 ani	Oricare	Oricare
Etiologie	Idiopatică	Secundară	Criptogenică, secundară
Răspuns terapeutic	Bun	Slab	Slab

hidrocefalie, neuropatii periferice, parkinsonism, instabilitate posturală la vârstnici, psihogenă;
- mioclonii sau tulburări vegetative din alte boli neurologice sau sistemice;
- tulburări psihice.

Stare de rău epileptic de tip absenţă – crize repetate fără interval liber (în care pacientul nu-şi recapătă starea de conştienţă):
- clinic, aspectul global este de afectare variabilă a stării de conştienţă (lentoare psihică, dezorientare, somnolenţă, stupor) care asociază mioclonii, automatisme motorii şi uneori şi crize epileptice generalizate de tip grand mal.
- Traseul EEG tipic de descărcări vârf-undă de 3 c/s permite diagnosticul diferenţial cu: criza focală complexă, stări confuzionale organice, tulburări psihiatrice.

2. Crizele mioclonice

Diagnostic pozitiv:
- Debut brusc;
- Pierderea stării de conştienţă;
- Mioclonii generalizate (bilaterale) localizate la nivelul gâtului şi umerilor;
- Durată secunde – minute;
- Revenire lentă a stării de conştienţă;
- Facilitate de trezirea din somn;
- Aspect EEG specific sindromului epileptic.

Starea de rău epileptic generalizat de tip mioclonic – mioclonii generalizate continue cu durată de ore sau zile, fără afectarea stării de conştienţă:
- cauze: epilepsie, intoxicaţii exogene, anoxie cerebrală prelungită, encefalopatii metabolice.

Diagnostic diferenţial:
- Absenţele atipice, crizele parţiale simple motorii;
- Miocloniile benigne ereditare;
- Miocloniile secundare din diferite boli neurologice.

3. Crizele generalizate de tip clonic

Diagnostic pozitiv:
- Debut brusc, cu pierderea stării de conştienţă;
- Atonie sau contracţie tonică ce determină căderea, urmată de contracţii clonice ale musculaturii feţei, membrelor, bilaterale, cu amplitudine şi dominanţă topografică variabile;
- Manifestări vegetative asociate de mică amploare;
- Durată de 1-2 minute;
- Sfârşit brusc, cu revenire mai mult sau mai puţin lentă a stării de conştienţă, ce poate fi urmată de comă sau confuzie postcritică;
- Aspect EEG sugestiv: traseu de recrutare la debut (10 c/s), apoi complexe polivârf-undă generalizate cu frecvenţă în scădere continuă urmate de unde lente postcritic.

4. Crizele generalizate de tip tonic

Diagnostic pozitiv:
- Debut brusc;
- Pierderea stării de conştienţă;
- Contracţie tonică (spasm) bilaterală, simetrică, a musculaturii axiale;
- Deschiderea ochilor cu deviaţia globilor oculari;
- Contracţia musculaturii feţei;
- Postură în extensie a capului, gâtului şi trunchiului (opistotonus);
- Expir prelungit şi zgomotos – apnee.

Contracţia se poate extinde la nivelul segmentului proximal al membrelor superioare care adoptă o postură în abducţie şi flexie (criză tonică axorizomielică) sau poate cuprinde toate membrele (criză globală) cu extensia interesare în flexie sau extensie şi a membrelor inferioare.
- Manifestări vegetative asociate, importante: tahicardie, hipertensiune arterială, midriază, cianoza tegumentelor, hipersecreţie salivară şi traheo-bronşică, hipersudoraţie;
- Durată 20 sec – 1 min;
- Sfârşit brusc, uneori cu stare comatoasă sau confuzională;
- Aspect EEG caracteristic: desincronizare, ritmuri foarte rapide (20 c/s) cu amplitudine crescândă sau ritmuri recrutante de 10 c/s, ce sfârşesc brusc sau prin suprapunere de unde lente hipervoltate;

Se poate complica cu stare de rău epileptic generalizat de tip tonic:
- Precipitată de întreruperea bruscă a tratamentului, infecţii, traumatisme, etc;
- Succesiune de crize tonice şi comă intercritică, cu tulburări vegetative importante;
- Durată: ore până la o săptămână;
- EEG: traseu critic polimorf (ritm recrutant de 10 c/s, ritm rapid cu amplitudine variabilă, unde lente) alternând cu traseu intercritic normal sau cu unde lente difuze şi complexe vârf-undă.

5. Criza generalizată tonico-clonică (grand mal)

Diagnostic pozitiv
- Debut brusc prin pierdere de conştienţă, precedată uneori de scurte mioclonii, care antrenează cădere brutală; EEG – polivârfuri urmate de desincronizare lentă de 1-3 s, apoi ritm recrutant de 10 c/s;

- Faza tonică, cu durată de 10-20 sec; iniţial contracţie în flexie a muşchilor trunchiului şi membrelor superioare cu abducţia lor, apoi extensia puternică a trunchiului şi membrelor inferioare (cu extensia bilaterală a halucelui), deschiderea şi închiderea forţată a gurii, expir forţat zgomotos; manifestări vegetative importante; EEG – unde lente hipervoltate de 6-8 c/s ce se suprapun peste ritmul recrutant;
- Faza clonică, cu durată de aproximativ 1 min, ce constă în convulsii clonice generalizate, manifestări vegetative în regresie; EEG – complexe polivârf-undă;
- Faza de comă, cu durată de 20 sec – 5 min; moderată contracţie tonică a musculaturii axiale, feţei şi membrelor (în extensie), midriază, tahicardie şi polipnee, relaxare sfincteriană, reflexe osteotendinoase exagerate; EEG – traseu hipovoltat, aproape plat, către finalul fazei apar unde lente teta;
- Faza postcritică, până la 15 min, caracterizată de hipotonie musculară generalizată, încetarea tulburărilor vegetative, reflex cutanat plantar în extensie, recăpătarea progresivă a conştienţei; EEG – accelerarea undelor lente, apoi normalizarea traseului;
- Faza somnului postcritic – inconstantă, cu durată de câteva ore;
- După criză bolnavul prezintă cefalee, astenie, mialgii, amnezia completă a episodului.

Starea de rău epileptic tonico-clonic generalizat (status grand mal):

- Precipitat de întreruperea bruscă a tratamentului, traumatisme, infecţii, intoxicaţii etc;
- Crize tonico-clonice (cu predominanţa fazei tonice) repetate timp de câteva ore până la 1-2 zile, fără recăpătarea completă a stării de conştienţă în acest timp;
- Tulburări vegetative severe ce pot antrena decesul bolnavului: respiratorii (tahipnee, respiraţie periodică, secreţii traheo-bronşice abundente, chiar edem pulmonar acut, stop respirator), circulatorii (hipertensiune în criză, apoi hipotensiune intercritic până la colaps), hipertermie;
- Comă postcritică prelungită (până la 24 de ore), urmată de o revenire lentă la starea de conştienţă;
- Traseul EEG este cel specific crizei grand mal, intercritic având aspect de unde lente, vârfuri şi, mai rar, aspect normal.

Diagnosticul diferenţial al crizelor tonico clonice:

- Sincopa (vezi diagnosticul de criză);
- Boli cerebrovasculare:
  - pierdere de conştienţă prin suferinţă cel mai adesea în teritoriul vertebro-bazilar;
  - manifestări clinice care asociază şi alte deficite specifice teritoriului vascular;
  - durată mai lungă (zeci de minute – ore).
- Migrena bazilară:
  - afectare a stării de conştienţă precedată de cefalee;
  - asociază greaţă, vărsături, vertij, tulburări de vedere;
  - antecedente personale şi/sau heredocolaterale de migrenă;
  - traseu EEG normal.
- Alte tipuri de crize asociate bolilor cerebrale:
  - Crize de rigiditate prin decorticare sau decerebrare din leziuni vasculare, traumatice, tumorale – apar pe fondul stării de comă antrenată de astfel de suferinţe extinse, supra- sau subtentoriale;
  - Crizele tonice de fosă posterioară – criză tonică, dar cu păstrarea stării de conştienţă.
- Cataplexia apare izolată sau mai ales în cadrul narcolepsiei, alături de somnolenţă excesivă, halucinaţii hipnagogice şi paralizii de somn;
  - Atacul este adesea declanşat de emoţii pozitive, râs;
  - Debut brusc, cu pierderea parţială sau totală a tonusului muscular şi cădere, dar păstrarea stării de conştienţă.
- Dezechilibrele metabolice (glicemice, electrolitice) se însoţesc de semne asociate specifice; uneori pot asocia manifestări epileptice în evoluţie.
- Crizele psihogene neepileptice:
  - Apar la orice vârstă, dar mai ales la adolescenţi de sex feminin;
  - Precipitate de emoţii, mai ales cu conţinut negativ;
  - Debut în stare de veghe, cu parestezii ale extremităţilor şi gurii, respiraţie neregulată şi rapidă, senzaţie de lipsă de aer, ameţeli, cefalee, tulburări de vedere;
  - Pierdere aparentă a stării de conştienţă;
  - Manifestări motorii nesistematizate sub formă de: cădere fără risc de lovire, rigiditate a trunchiului, mişcări neregulate, aritmice ale extremităţilor, pendulări ale capului şi ale bazinului în plan orizontal, strângere forţată a ochilor, vocalizări sub formă de strigăt;
  - Traseu EEG de aspect normal sau patologic (în crizele psihogene intricate cu cele

epileptice ce apar în epilepsia cu evoluţie îndelungată).

Un aspect asemănător au şi crizele voluntare ce vizează obţinerea unor avantaje (simulările); în funcţie de gradul de pregătire, experienţa anterioară personală sau colaterală, ele imită mai mult sau mai puţin criza reală.

Crizele generalizate atone

Diagnostic pozitiv:

- Debut brusc şi durată scurtă (min.);
- Pierdere de conştienţă asociată cu abolirea completă a tonusului muscular şi cădere;
- Ochii deschişi cu globii oculari deviaţi în sus;
- Aspect EEG – descărcare generalizată de unde lente sinusoidale şi complexe vârf-undă;
- Forme particulare: fără pierderea conştienţei, cu manifestare unilaterală.

Diagnostic diferenţial:

- Sincopa;
- Accidentul ischemic tranzitor;
- Migrena bazilară;
- Hipoglicemia;
- Cataplexia;
- Crizele psihogene.

La sfârşitul acestei etape de diagnostic, definirea crizei se face prin precizarea caracterului epileptic al crizei şi al tipului semiologic, ex: „criză epileptică generalizată de tip tonico-clonic".

Etapa a 2-a: Diagnosticul epilepsiei

Presupune:

- Stabilirea caracterului de recurenţă a crizelor;
- Stabilirea duratei suferinţei epileptice: săptămâni, luni, ani;
- Stabilirea etiologiei suferinţei cu ajutorul examenelor anterioare (1-4) la care se adaugă:
  - investigaţii neuroimagistice (5):
    - tomografie computerizată cerebrală nativă şi cu contrast – în diagnosticul tuturor crizelor epileptice, mai ales cu debut tardiv (peste vârsta de 20 de ani) şi diagnosticarea şi monitorizarea epilepsiilor simptomatice la orice vârstă;
    - rezonanţa magnetică nucleară – metodă mai costisitoare dar mai sensibilă în diagnosticarea proceselor tumorale izodense, displaziilor corticale, leziunilor de lob temporal sau de fosă posterioară;
  - neuroimagistica funcţională (PET, SPECT, spectroscopia RMN);
  - monitorizarea video-EEG (6) – pentru confirmarea formei semiologice, frecvenţei, factorilor precipitanţi ai crizelor.

Crizele epileptice sunt manifestarea unei epilepsii dacă:

- apar minimum 2 crize la interval mai mare de 2-3 săptămâni;
- nu sunt manifestarea unei suferinţe cerebrale/sistemice acute, tranzitorii.

În această etapă se exclud:

1. **Criza unică** – eveniment unic, încă sau niciodată repetat. Se admite că manifestarea epileptică unică are caracter benign, nu necesită tratament, dar, când asociază modificare EEG persistentă la peste 2 săptămâni de la producere, se recomandă monitorizarea acesteia.
2. **Crize acute** – sunt crizele epileptice care însoţesc o suferinţă organică cerebrală sau sistemică în limita a 2 săptămâni de la debutul acesteia.

Boli sistemice: intoxicaţii exogene, insuficienţe grave de organ (respiratorii, hepatice, renale, cardiace). În această categorie se încadrează atât crizele epileptice ce apar secundar sincopelor, crizele ce se asociază hipoglicemiei, intoxicaţiei alcoolice sau sevrajului, ca şi crizele epileptice care însoţesc eclampsia.

Boli cerebrale: vasculare (malformaţie vasculară ruptă, tromboflebita cerebrală, accidentul ischemic acut în teritoriul vertebro-bazilar), infecţioase (encefalita, meningoencefalita), traumatice (în primele săptămâni de la producerea traumatismului cranio-cerebral = crize imediate).

3. **Crize febrile recurente,** cunoscute sub denumirea de convulsii febrile, reprezintă crizele generalizate ce apar exclusiv în context febril, dar în absenţa unei infecţii a sistemului nervos central.
   - Termenul nu se aplică unei crize ce survine în context febril dar la un pacient cu crize epileptice anterioare în condiţii de afebrilitate
   - Apare la 3-4% dintre copiii cu vârste între 3 luni şi 6 ani; incidenţă crescută la copiii cu leziuni neurologice la naştere, istoric familial de crize epileptice sau febrile.
   - Predispoziţie genetică: poligenică sau multifactorială; rata de concordanţă de 40% la gemenii monozigoţi, faţă de 7% la bizigoţi; s-a descris şi un sindrom epileptic idiopatic ce apare la vârste de peste 6 ani şi asociază crize febrile cu alte crize generalizate în context afebril.
   - *Clinic:* crize tonice, clonice sau tonico-clonice.
   - Nu sunt necesare pentru diagnostic electroencefalograma sau tomografia computerizată cerebrală, dar, dacă este suspicionată, trebuie exclusă o infecţie prin efectuarea puncţiei lombare şi examenul lichidului cefalorahidian, mai ales după vârsta de 1 an.

- Rata de recurenţă este de 30-40%; ea este mai mare dacă:
  - Prima criză febrilă apare înainte de vârsta de 15 luni;
  - Antecedente de crize febrile la o rudă de gradul 1;
  - Febră moderată în momentul producerii crizei;
  - Interval de timp scurt între debutul febrei şi prima criză.
- Riscul de apariţie a epilepsiei este de 2-3% (aproximativ egal cu al populaţiei generale); acesta creşte până la 6-15% dacă:
  - Criza durează mai mult de 15 min;
  - Criza este focală;
  - Statusul neurologic preexistent este patologic;
  - Apare recurenţă în primele 24 de ore;
  - Istoric de epilepsie la unul din părinţi.
- Tratamentul crizei constă în administrare de Diazepam 0,5 mg/kgc pe cale rectală alături de măsuri fizice şi medicamentoase de combatere a febrei.
- Tratamentul cronic: instruirea părinţilor privind combaterea precoce a febrei şi tratamentul în criză; nu se recomandă utilizarea tratamentului anticonvulsivant cronic.

4. **Crizele benigne neonatale** (epilepsia);
5. **Crizele reflexe** = declanşate numai de stimuli specifici, identificabili şi controlabili: vizuali, auditivi, proprioceptivi, termici, praxici (mâncat, citit). Crizele reflexe pot apărea asociate în anumite sindroame epileptice.

Etapa a 3-a: Diagnosticul sindromului epileptic

Sindromul epileptic reprezintă un complex de semne şi simptome ce conturează o entitate semiologică care poate avea diferite etiologii. El nu trebuie confundat cu epilepsia ca boală – care este definită de un sindrom epileptic cu o etiologie unică, precizată.

Analiza etiopatogenică încadra sindroamele epileptice în:

- *Idiopatice:* etiologia este o anomalie genetică – din această grupă fac parte majoritatea epilepsiilor primar generalizate şi epilepsiilor parţiale benigne ale copilului.
- *Criptogenice:* datorate unei suferinţe cerebrale dobândite (inclusiv o anomalie de dezvoltare din perioada prenatală) care nu a fost încă identificată sau este de cauză necunoscută.
- *Simptomatice:* datorate unei leziuni cerebrale cunoscute sau identificabile.

Recomandările actuale ale Comitetului de Iniţiativă pentru revizuirea terminologiei şi clasificării epilepsiei, făcute publice începând cu 2001, recomandă înlocuirea termenului de *criptogenic* cu sintagma *probabil simptomatic* – considerându-se mai explicită şi mai adecvată posibilităţilor de diagnostic actuale.

În această etapă de diagnostic, suferinţa este definită din punct de vedere al terminologiei prin: termenul de epilepsie + grupa etiologică + tipul semiologic al crizelor (ex.: „epilepsie probabil simptomatică focală motorie“) atunci când nu se încadrează într-un sindrom epileptic particular.

Recomandările actuale ILAE sugerează creşterea complexităţii formulării, pentru a furniza cât mai multe informaţii, prin structurarea pe 5 axe, cu precizarea: descrierii semiologice a fenomenului ictal, tipului de criză, sindromului epileptic, etiologiei şi gradului de dizabilitate secundar (dacă există). Deşi completă, această schemă de formulare a diagnosticului este destul de dificilă şi nu a fost unanim adoptată, fiind în discuţia forurilor competente găsirea unei formulări universal aplicabile şi mai facile. Asta nu exclude, însă, necesitatea ca diagnosticul să fie cât mai complet şi explicit.

Etiologia epilepsiei trebuie considerată ca fiind, în multe cazuri, multifactorială: un teren genetic predispozant la care se asociază o leziune organică cerebrală şi, probabil, un factor precipitant acut.

Încadrarea etiologică este facilitată de legătura acesteia cu vârsta de debut a crizelor epileptice:

- Nou-născut: infectioasă, metabolică (hipoglicemia, hipocalcemia), anoxia sau hemoragia cerebrală la naştere, malformaţii cerebrale majore;
- Sugar, copil mic: convulsii febrile, tulburări metabolice sau structurale ereditare, degenerative, tulburări de dezvoltare (displazii), infecţii ale sistemului nervos central;
- Copil mare, adolescent: ereditare, displazii, degenerative, traumatice, tumorale, infecţioase;
- Adult: traumatisme, tumori, boli cerebrovasculare, metabolice ereditare, toxice (alcool, droguri), infecţioase, degenerative;
- Vârstnic: boli cerebrovasculare, toxice (alcool, droguri), tumori (primitive sau metastatice), traumatisme, boli degenerative.

Principalele cauze ale epilepsiilor

I. Ereditare:

- Anomalii cromozomiale (trisomii, deleţii parţiale cromozomiale, cromozom inelar, sindrom de cromozom X fragil);
- Anomalii ale ADN mitocondrial (MERF. MELAS);

- Anomalii metabolice (leucodistrofii, mucopolizaharidoze, galactozemie, lipidoze, aminoacidopatii, porfiria acută intermitentă, deficit de piridoxină, boala Wilson, pseudohipoparatiroidismul);
- Boli neurocutanate (scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, sindromul Sturge-Weber).

II. Dobândite:

1. Prenatale
- displaziile corticale sau tulburările de migrare neuronală (schizencefalia, lisencefalia, pahigiria, polimicrogiria, displazii corticale focale, heterotopii neuronale), malformaţii cerebrale complexe;
- leziuni ischemice cerebrale intrauterine;
- infecţii intrauterine ale sistemului nervos central (rubeola, toxoplasmoza, infecţii cu citomegalovirus);
- intoxicaţii medicamentoase materno-fetale.

2. Neonatale
- encefalopatii hipoxice sau ischemice după naşteri distocice;
- hemoragii cerebrale spontane (prematuri) sau în contextul unor contuzii traumatice obstetricale;
- infecţii meningoencefalitice bacteriene (hemofilus, listeria) sau virale (herpes);
- dereglări metabolice (hipoglicemie, hipocalcemie, etc);
- encefalopatii toxice datorate consumului de medicamente de către mamă.

3. Postnatale

a. *Infecţii cerebrale:*
- parenchimatoase:
  - encefalite virale (herpetice);
  - abcese cerebrale (bacteriene, tuberculoase) (risc ca 70% să dezvolte epilepsie);
  - parazitare (cisticercoza);
  - boli prionice (Jakob-Kreutzfeldt);
  - meningeale: bacteriene (risc ca 10% să dezvolte epilepsie);
  - asociate SIDA prin: infecţii oportuniste, limfom cerebral, infarct cerebral, encefalopatie, droguri, sevraj la alcool, tulburări electrolitice; risc crescut de recurenţă.

b. *Traumatisme:*
- risc de apariţie a crizelor epileptice posttraumatice tardive (după minim 1 săptămână de la traumatism): 9-40% în populaţia civilă şi 40-50% în cea militară, cu debut în primii 5 ani de la traumatism;
- factori de risc crescut pentru:
  - traumatismul sever: contuzie cerebrală, hematom subdural;
  - în mai mică măsură: pierderea de conştienţă, amnezia după 24 de ore, vârsta peste 65 de ani, prezenţa crizelor epileptice precoce;
- apariţia crizelor posttraumatice tardive nu este influenţată de tratamentul anticonvulsivant cronic instituit cu ocazia crizelor precoce

c. *Tumorile cerebrale:*
- la originea a 40% dintre crizele epileptice cu debut focal, tardiv;
- crizele epileptice variază ca risc de apariţie, frecvenţă şi aspect clinic în funcţie de:
  - tipul histologic al tumorii – mai frecvente în tumori cu evoluţie lentă: disembrioplazice, meningioame, oligodendroglioame;
  - localizarea tumorii – mai frecvent în tumori supratentoriale din vecinătatea cortexului, mai ales frontal şi temporal.
- manifestare clinică ce asociază timp îndelungat crize epileptice parţiale sau secundar generalizate cu un examen neurologic posibil normal;
- diagnostic imagistic urmat de tratament chirurgical, cu excizia tumorii.

d. *Intoxicaţii:*
- alcool
  - la 5-15% dintre alcoolici;

  Circumstanţe:
  - intoxicaţia alcoolică acută, gravă;
  - sevraj la marii băutori (crize repetate în primele 48 de ore de la încetarea aportului, chiar stare de rău epileptic);
  - crize recurente legate de intoxicaţia alcoolică cronică;
  - poate fi asociată cu traumatisme craniene şi poate agrava evoluţia altor forme de epilepsie.
- medicamente:
  - aport crescut (sau eliminare redusă) de neuroleptice, antidepresive, fenotiazine, aminofilină, antidiabetice orale sau insulină, penicilină, antihistaminice (ocazional ciclosporină, anestezice locale, substanţe de contrast radiologic etc);
  - sevraj la anticonvulsivante (benzodiazepine, barbiturice), amfetamine, opiacee, baclofen.
- droguri: consum de cocaină, amfetamină, canabis, acid dietilamidlisergic;
- alte toxice: insecticide (organo-fosforice sau clorurate), oxid de carbon, solvenţi organici, antigel (etilglicol), metale, venin de insecte.

e. *Boli vasculare cerebrale:*
- crizele epileptice recurente tardive (spre deosebire de cele acute), adevărata epilepsie de

cauză vasculară apar mai frecvent la copii, dar constituie principala cauză de epilepsie simptomatică la vârstnic;
- apar, în majoritatea cazurilor, în primii doi ani ce urmează suferinţei cerebrale vasculare
- secundare infarctelor cerebrale (în 5-10% dintre cazuri, mai ales în cele din teritoriul arterei cerebrale medii) sau hemoragiilor cerebrale (în 2-25% dintre ele);
- posibili factori de risc crescut: existenţa crizelor acute, gradul deficitului neurologic secheelar, repetarea accidentelor vasculare;
- clinic: crize parţiale cu posibilă generalizare.

f. *Boli ale sistemului imunitar*: lupus eritematos diseminat, miastenia gravis, deficit primar de Ig A, scleroza multiplă (prin mecanisme diferite); alte vasculite cerebrale (eclampsie).

g. *Boli degenerative:*
- până la 14% dintre crizele cu debut tardiv apar asociate bolii Alzheimer (corespunzător 15% dintre pacienţii cu această boală);
  – pot debuta cu mioclonii;
  – apar tardiv în evoluţia bolii şi sunt un factor de prognostic rezervat;
- corea cu acantocitoză etc.

O clasificare mai complexă utilizează aspectul clinic al crizelor, dar şi criteriul etiologic pentru o încadrare cât mai corectă a sindroamelor epileptice, scopul fiind legat şi de posibilitatea de apreciere a prognosticului, dar şi a tratamentului cel mai indicat (Comisia de clasificare şi Terminologie a Ligii Internaţionale Împotriva Epilepsiei, 1989 – anexa 2). Pe baza terminologiilor nou-adoptate, Comitetul de Iniţiativă ILAE propune o nouă clasificare, ce se doreşte mai completă şi facilă, ce este supusă dezbaterilor (anexa 3).

I. Epilepsii focale (localizate, parţiale)

Idiopatice (primare):
- Epilepsia benignă a copilului cu vârfuri centrotemporale;
- Epilepsia copilului cu paroxisme occipitale;
- Epilepsia primară de citit.

Simptomatice (secundare):
- Epilepsiile de lob temporal;
- Epilepsiile de lob frontal;
- Epilepsiile de lob parietal;
- Epilepsiile de lob occipital;
- Epilepsia parţială continuă cronic progresivă a copilului;
- Sindroame caracterizate de crize declanşate specific;
- Criptogenice, definite prin:
  – Tipul crizei;
  – Aspectul clinic;
  – Etiologie;
  – Localizare anatomică.

II. Generalizate

Idiopatice (primare):
- Convulsii benigne neonatale familiale;
- Convulsii benigne neonatale;
- Epilepsia mioclonică benignă a sugarului;
- Absenţa copilului (picnolepsia);
- Absenţa juvenilă;
- Epilepsia mioclonică juvenilă (petit mal impulsiv);
- Epilepsia cu crize grand mal la trezire;
- Alte epilepsii generalizate idiopatice;
- Epilepsii cu crize declanşate de factori specifici.

Criptogenice sau simptomatice:
- Sindromul West (spasmele infantile, crampele Blitz-Nick-Salaam);
- Sindromul Lennox-Gastaut;
- Epilepsia cu crize astatice-mioclonice;
- Epilepsia cu absenţe mioclonice.

Simptomatice (secundare):
- Cauze nespecifice;
- Encefalopatia mioclonică precoce;
- Encefalopatia epileptică infantilă precoce cu accese inhibitorii;
- Alte epilepsii generalizate simptomatice;
- Sindroame specifice;
- Crize epileptice care complică alte afecţiuni.

III. Epilepsii nedeterminate

Cu crize atât focale cât şi generalizate:
- Crizele neonatale;
- Epilepsia mioclonică severă a copilului mic;
- Epilepsia cu vârf-undă continuu în somn (somn cu unde lente);
- Afazia epileptică dobândită (sindromul Landau-Kleffner).

Alte epilepsii nedeterminate cu crize focale sau generalizate.

IV. Sindroame epileptice particulare

Crize ce apar în anumite circumstanţe:
- Convulsii febrile;
- Crize izolate sau status epileptic izolat;
- Crize ce apar numai în condiţiile unei suferinţe acute sau toxice: consum de alcool, droguri, eclampsie, hiperglicemie fără cetoză.

Sindroame epileptice ale adolescentului şi adultului

Epilepsia absenţă juvenilă

Epidemiologie: debut la pubertate sau adolescenţă; Fără dominanţă de sex;

Etiologie: predispoziţie genetică.
Clinic:
- absenţe cu durată şi frecvenţă mai reduse;
- asociere cu crize alte crize generalizate ce preced absenţele: tonico-clonice în somn sau dimineaţa la trezire, mioclonice – la trezirea din somn;
- EEG: traseu de fond normal; în criză apar complexe vârf-undă generalizate, iniţial cu frecvenţă mai mare, apoi 3c/s.

Diagnostic diferenţial:
– epilepsia absenţă a copilului.
Prognostic:
– mai puţin favorabil;
– crizele se pot complica mai frecvent cu stare de rău epileptic de tip absenţă; crizele de tip grand mal pot persista până la vârsta adultă;
– evoluţia socio-profesională poate fi influenţată (crize în timpul somnului sau/şi în veghe ce scad atenţia şi performanţele şcolare);
– morbiditatea şi mortalitatea: reduse (crize grand mal ocazionale).

Tratament:
VPA sau VPA + ESM sau lamotrigina – LMT.
Celelalte anticonvulsivante pot agrava absenţele (ex. benzodiazepinele).

Epilepsia mioclonică juvenilă
Epidemiologie – cea mai frecventă formă de epilepsie primar generalizată (incidenţă anuală 1-3/1000 loc.);
– distribuţie egală între sexe;
– vârsta de apariţie 8-18 ani, cu maximum în jur de 15 ani.

Etiologie:
– ereditară, cu transmisie autosomal recesivă sau dominantă;
– în unele familii s-a confirmat gena implicată la nivelul braţului scurt al cromozomului 6;
– istoric familial confirmat în 40% dintre cazuri.

Aspect clinic:
– *crize mioclonice:* mioclonii aritmice, rapide, bilaterale, simetrice sau nu, de amplitudine variabilă, localizate la nivelul rădăcinii membrelor superioare, dar care se pot extinde şi la membrele inferioare, ce apar la trezirea din somn (mai ales dimineaţa) sau în timpul nopţii; precipitate de privare de somn şi stimulare luminoasă intermitentă (SLI);
– 30% dintre pacienţi prezintă un aspect variat al crizelor: mioclonic, tonico-clonic, absenţă – la trezire;
– aspect neurologic normal în afara crizelor.

EEG:
– Intercritic – aspect normal;
– în criză – complex vârf-undă sau polivârf-undă generalizat, cu frecvenţă de 3 Hz, fără concordanţă temporală cu contracţiile musculare;
– în 50% din cazuri se pot constata anomalii focale sau asimetrii interemisferice.

Aspect imagistic:
– normal;
– nu este necesară investigaţia.

Diagnostic pozitiv:
– vârsta de debut;
– istoricul familial;
– prezenţa crizelor mioclonice la trezire;
– aspectul EEG caracteristic, provocat de fotostimulare.

Diagnostic diferenţial:
– mioclonii fiziologice de adormire – de obicei caracter familial, benign;
– crize parţiale motorii sau complexe (cu automatismele motorii) – aspect EEG;
– epilepsii mioclonice progresive – asociază anomalii neurologice şi deteriorare intelectuală, modificări difuze şi importante ale ritmului de fond cu descărcări paroxistice.

Prognostic:
– Sindromul epileptic – evoluţie favorabilă, cu persistenţa crizelor mioclonice (uneori pe toată durata vieţii), dar care tind să scadă în intensitate;
– Impactul psiho-social – minim;
– Morbiditate şi mortalitate – reduse.

Tratament:
– Răspuns terapeutic favorabil în 80% dintre cazuri, dar recidivă a crizelor în 90% dintre cazurile de întrerupere;
– Primă alegere: VPA;
– În caz de rezistenţă: VPA+ CP (clonazepam)/ CLB (clobazam);
– Posibile alternative: CBZ (carbamazepina) – poate agrava miocloniile; LTG sau TPM (topiramat).

Epilepsia cu crize tonico-clonice la trezire
Epidemiologie:
– debut la adolescent sau adult tânăr;
– mai frecvent la femei.

Etiologie: ereditară, ca şi epilepsiile absenţă şi mioclonică juvenile.
Clinic:
– crize generalizate tonico-clonice ce apar preferenţial la trezirea din somn sau în timpul siestei din cursul zilei, mai rar în timpul somnului; precipitate de: privare de somn, alcool, stimulare luminoasă intermitentă naturală;
– poate asocia absenţe sau/şi mioclonii;

– EEG: complexe vârf-undă sau polivârf-undă generalizate cu frecvenţă mai mare de 3 c/s, fotosensibilitate.

Diagnostic diferenţial:
– alte forme de epilepsie: absenţa juvenilă, mioclonică juvenilă – greu de diferenţiat, uneori sunt considerate ca aparţinând unei singure boli; separarea se face în funcţie de tipul de criză de debut;
– alte manifestări paroxistice: sincopa, crizele psihogene.

Prognostic – favorabil, datorită răspunsului terapeutic; crizele se menţin timp de ani, făcând necesară menţinerea tratamentului.

Tratament:
– *primă alegere:* VPA (mai ales când se asociază mioclonii);
– *alternative:* PRM (primidona), CBZ, PB (fenobarbital), PHT (fenitoin).

Epilepsia cu crize reflexe

Epidemiologie: între 8 şi 19 ani, mai frecvent la fete
Etiologie: ereditară multifactorială;
Clinic:
- crize declanşate de scintilaţii luminoase (scânteierea soarelui, ecranul tv, stroboscop, figuri geometrice contrastante, alternante etc);
- crize de tip mioclonic, tonico-clonic, absenţă, crize parţiale;
- crizele pot fi autoprovocate (agitarea mâinii prin faţa ochilor în faţa unei lumini puternice).

EEG: anomalii paroxistice declanşate de stimularea luminoasă cu o frecvenţă specifică (copii 15-18 c/s, adulţi 20-26 c/s), constantă.

Apare asociată în diverse alte sindroame epileptice.
Tratament: VPA, CP.

Epilepsii focale idiopatice (tabelul 4)

Epilepsii focale simptomatice:

- ***Epilepsia de lob temporal***

Debut mai frecvent la copil sau adult tânăr, frecvent cu antecedente personale sau heredocolaterale de convulsii febrile.

Clinic:
– crize focale motorii, senzoriale, psihice cu evoluţie spre crize focale complexe;
– crize focale complexe cu aură vegetativă (temporo-limbice);
– generalizare secundară;
– *EEG:* intercritic normal sau unde lente temporal; critic: focar rapid sau lent, ritmic.

- ***Epilepsia de lob frontal***
  – crize focale motorii variate în funcţie de localizarea leziunii (mai ales tonice) sau focale complexe;
  – automatisme gestuale complexe la debut;
  – generalizare secundară rapidă, stare de rău epileptic, paralizii postcritice;
  – apariţie repetată în cursul unei zile sau în cursul nopţii.
- ***Epilepsia de lob parietal***
  – rară;
  – clinic: crize focale senzitive, dureroase, crize senzitivo-motorii, crize cu fenomene vizuale complexe, crize posturale sau de percepţie spaţială modificată; mai rar generalizare secundară;
  – EEG: focar vârf-undă parietal.
- ***Epilepsia de lob occipital***
  – crize focale vizuale, deviere conjugată controlaterală a globilor oculari, nistagmus;
  – crize focale complexe – prin extensie spre ariile temporale;
  – crize secundar generalizate.
- ***Epilepsia parţială (focală) continuă***

a. Sindromul Kojewnikov
  – la adulţi;
  – *leziune rolandică* (vasculară, tumorală etc);
  – crize senzitivo-motorii pe hemicorpul opus urmate de mioclonii reziduale permanente;
  – *EEG:* anomalii focale centrale;
  – *tratament* neurochirurgical.

b. Encefalita Rasmusen
  – copii de 2-10 ani;
  – *leziuni parenchimatoase:* hemiatrofie cerebrală progresivă (evidenţiabilă CT, RMN); noduli gliali cu reacţie limfocitică perivasculară, uneori detectare de anticorpi antireceptor – glutamat care sugerează o patogenie autoimună;
  – *clinic:* mioclonii progresive urmate de deficit motor sever şi alte manifestări neurologice (alte tipuri de crize, deteriorare psihică progresivă);
  – *EEG:* anomalii de fond focale, cu paroxisme focale sau generalizate;
  – *evoluţie:* spre deteriorare psiho-motorie stabilă sau deces în 2-10 ani;

Tabelul 4

	Vârsta debut	Clinic	EEG	Diagnostic diferenţial	Prognostic	Tratament
Epilepsia primară de citit	Adolescenţi sau tineri, mai ales de sex masculin				favorabil	VPA sau CP

– *tratament:* corticoid, imunoglobuline iv, plasmaferează, neurochirurgical.

Epilepsii focale reflexe

- apare la stimuli vizuali, auditivi, senzitivi, motori, psihogeni;
- forme frecvente:
  – epilepsia cu crize declanşate de surpriză: prin leziuni dobândite în perioada perinatală; stimuli variaţi cu apariţie bruscă declanşează criză focală motorie (posturală), urmată de generalizare; EEG cu modificări critice; tratament cu CBZ, CP;
  – epilepsia cu crize generate de mişcare – mişcări bruşte după perioade de odihnă generează contracţii focale tonice.

III. TRATAMENTUL EPILEPSIEI

Tratamentul epilepsiei presupune:

- tratamentul crizei epileptice şi al stării de rău epileptic;
- tratamentul cronic al epilepsiei.

Tratamentul crizei epileptice şi al stării de rău epileptic

Criza epileptică are durată foarte scurtă şi de obicei se încheie înainte de a institui un tratament, caz în care se instituie obligatoriu măsurile de profilaxia repetării crizei.

În cazul crizelor generalizate (tonice, clonice, tonico-clonice, mioclonice) ce sunt asistate de un cadru sanitar este obligatorie instituirea următoarelor măsuri:

- Asigurarea libertăţii căilor respiratorii superioare prin aplicarea unei pipe oro-faringiene – sau, în lipsa acesteia, a unui dispozitiv improvizat adecvat (din tifon, cauciuc sau alt material netraumatic) şi poziţionarea în decubit lateral pantru a nu facilita aspiraţia secreţiilor în căile respiratorii.
- Prevenirea producerii traumatismelor secundare crizei prin îndepărtarea de/a obiectelor sau suprafeţelor tăioase sau ascuţite, surselor de foc, apă. Nu este recomandată tentativa de blocare a contracţiilor clonice ale membrelor care poate favoriza leziuni traumatice (dezinserţii tendinoase, rupturi musculare).

Aceste măsuri pot fi asigurate şi de membrii familiei pacientului, după o instruire prealabilă.

- Profilaxia repetării crizei se realizează prin:
  – administrarea unui anticonvulsivant cu acţiune rapidă – diazepam;
  – pe cale i.v. diluat în 10 ml ser glucozat 10%: 0,15-0,25 mg/kgc (f. a 5 mg) la adult şi 0,2-0,3 mg/kgc la copil;
  – pe cale rectală: 0,2 mg/kgc la adult, 0,3-0,5 mg/kgc la copil. Administrarea pe cale venoasă se poate repeta după min. 20 minute, iar cea pe cale rectală după min. 4 ore.
  – Combaterea factorilor precipitanţi: febră, hipoglicemie etc.

Tratamentul stării de rău epileptic

Starea de rău epileptic reprezintă o complicaţie severă în evoluţia unei epilepsii cunoscute sau poate să reprezinte chiar modalitatea de debut a unei epilepsii sau a unor crize epileptice acute.

Se caracterizează prin repetarea crizelor epileptice pe parcursul unui interval lung de timp (ore-zile), definitoriu fiind faptul că, în această perioadă, pacientul nu-şi recapătă starea completă de conştienţă sau nu are intervale de timp libere de manifestare epileptică (spre deosebire de crizele repetate).

După aspectul clinic – convulsivant (tonico-clonic, clonic, tonic, mioclonic sau parţial motor) sau nonconvulsivant (absenţă, focală, focală complexă) – şi vârsta pacientului se poate aprecia orientativ cauza cea mai probabilă, în absenţa unui diagnostic rapid de certitudine:

- *Copii:* stări febrile infecţioase; întreruperea bruscă a tratamentului sau tratament cu doze insuficiente; afecţiuni vasculare, metabolice, idiopatice;
- *Adulţi:* tratament insuficient sau întrerupt brusc, vascular, hipoxie, metabolic, toxic (alcool), idiopatice.

Starea de rău epileptic convulsivant generalizat reprezintă o urgenţă neurologică datorită morbidităţii şi mortalităţii pe care o antrenează.

Principalele obiective ale tratamentului vizează:

- Susţinerea funcţiilor vitale;
- Oprirea crizelor;
- Tratamentul cauzei sau al factorilor declanşatori;
- Prevenirea, tratarea complicaţiilor statusului:
  Cerebrale:
  – leziuni hipoxice/metabolice;
  – leziuni secundare crizelor;
  – edem cerebral, hipertensiune intracraniană;
  – tromboză venoasă cerebrală;
  – hemoragii şi infarcte cerebrale.
  Cardiovasculare, respiratorii, vegetative:
  – Hipo- şi hipertensiune;
  – Insuficienţă cardiacă;
  – Tahi- şi bradiaritmii, stop cardiac;
  – Insuficienţă respiratorie;
  – Edem, hipertensiune, embolie pulmonară;
  – Pneumonie de aspiraţie;
  – Hipertermie;
  – Hipersecreţie traheobronşică şi obstrucţie.

Metabolice:
- Deshidratare;
- Tulburări electrolitice: hiponatremie, hiperpotasemie, hipoglicemie;
- Insuficienţă renală şi hepatică acută;
- Pancreatită acută.

Altele:
- Coagulare intravasculară diseminată;
- Rabdomioliză;
- Fracturi;
- Infecţii (pulmonare, cutanate, urinare);
- Tromboze venoase profunde.

Tratamenul presupune internare de urgenţă, de preferinţă direct într-o unitate de terapie intensivă, şi instituirea imediată a unor măsuri de terapie standardizate, etapizate, după cum urmează:

I. Primele 10 minute:
- Asigurarea permeabilităţii căilor aeriene superioare (preferabil intubaţie orotraheală), administrare de oxigen, monitorizarea şi stabilizarea funcţiilor vitale;
- Montarea unei linii venoase pentru analize hematologice şi biochimice de urgenţă şi pentru administrarea tratamentului;
- Anamneză, examen clinic general şi neurologic (rapide, concomitent cu măsurile terapeutice), electrocardiogramă – pentru stabilirea etiologiei;
- Combaterea posibililor factori precipitanţi:
  - glucoză iv (chiar şi în absenţa determinării glicemiei): adult 50%, 25-50 ml, copil 25%, 2 ml/kgc;
  - combaterea febrei (ex.: algocalmin iv, paracetamol intrarectal, mijloace fizice);
  - tiamină 100 mg iv;
  - corecţia tulburărilor hidroelectrolitice: ser fiziologic iv+/- bicarbonat;
- Tratament medicamentos antiepileptic:
  - diazepam;
  - pe cale i.v. diluat în 10 ml ser glucozat 10%: 0,15-0,25 mg/kgc (1f a 5 mg) la adult şi 0,2-0,3 mg/kgc la copil;
  - pe cale rectală: 0,2 mg/kgc la adult, 0,3-0,5mg/kgc la copil sau
  - lorazepam – i.v, 2 mg la adult şi 0,05-0,10 mg/kgc la copil; se poate repeta administrarea de maximum patru ori la intervale de câte 2 minute;
  - fenitoin – se administrează folosind altă cale venoasă, de preferinţă concomitent cu prima doză de diazepam sau lorazepam sau imediat după aceea; se administrează în bolus 15-20 mg/kgc, până la 50mg.min la adult şi 3 mg/kgc/min la copil, timp de 20 minute; se poate repeta după 20 min în doză de 10 mg/min. Necesită monitorizarea funcţiei respiratorii şi cardiace.

Dacă este accesibil, este preferată utilizarea fosfenitoinului (precursor hidrosolubil al fenitoinului), care evită apariţia hipotensiunii şi reacţiilor locale atribuite fenitoinului; doza uzuală: 20 mg/kgc iv, im.

II. Următoarele 20 de minute:
- monitorizarea funcţiilor vitale;
- continuarea investigaţiilor în vederea precizării diagnosticului etiologic: CT cerebrală, puncţie lombară;
- continuarea tratamentului de corectare a tulburărilor metabolice (acidoză, diselectrolitemie), tratamentului adresat cauzelor statusului;
- continuarea tratamentului medicamentos anticonvulsivant:
  - continuarea administrării fenitoinului în piv (perfuzabil): 10 mg/kgc

  sau, dacă nu a stopat crizele convulsive,
  - midazolam: 0,1-0,4 mg/kgc/oră în piv.

III. Următoarele 30 de minute, dacă statusul nu s-a oprit:
- transferare obligatorie în unitatea de terapie intensivă;
- intubaţie orotraheală obligatorie;
- anestezie generală iv, pentru stoparea crizelor, cu unul dintre preparatele:
  - tiopental: piv 50-150 mg/oră la adult, 2-4 mg/kgc/oră la copil;
  - pentobarbital: piv 1-4 mg/kgc/oră la adult, 1-3 mg/kgc/oră la copil;
  - propofol: piv 6-12 mg/kgc/oră, apoi 1-3 mg/kgc/oră;
- susţinerea funcţiilor vitale (respiraţie asistată mecanic);
- monitorizare EEG, dacă este posibil, pentru urmărirea dispariţiei activităţii electrice iritative continue.

Anestezia generală este menţinută până la dispariţia traseului EEG de criză sau maxim 24 de ore, după care se face reevaluare clinică şi electroencefalografică. Reapariţia crizelor impune reluarea algoritmului, insistând asupra factorilor etiologici.

Starea de rău epileptic focal motor apare frecvent ca manifestare ce însoţeşte o suferinţă cerebrală acută, motiv pentru care – deşi aparent nu este la fel de dramatic precum statusul convulsivant generalizat – trebuie să beneficieze de o terapie promptă, întrucât poate agrava o suferinţă cardiovasculară preexistentă sau poate facilita extensia ischemiei cerebrale.

Tratamentul este asemănător cu cel din starea de rău epileptic grand mal (Diazepam iv, Fenitoin i.v.),

dar se poate administra o doză de încărcare orală de Clobazam* 1 mg/kgc în cazurile cu răspuns nesatisfăcător la Diazepam sau Fenitoin. Nu este necesară instituirea anesteziei generale la fel de precoce ca în statusul grand mal.

În multe cazuri se înregistrează remisiunea spontană în decurs de 24-72 de ore, ca urmare a instituirii tratamentului adecvat al suferinţei cerebrale generatoare.

Starea de rău epileptic nonconvulsivant (absenţă) se tratează într-o manieră asemănătoare, ţinând însă cont de faptul că şi complicaţiile care pot apărea sunt mai reduse.

Măsurile care se iau vizează în primul rând stoparea crizelor şi prevenirea reapariţiei lor:

- monitorizarea şi susţinerea funcţiilor vitale;
- combaterea factorilor declanşatori: febra (antitermice), hipoglicemia (glucoză 25% i.v. 2ml/kgc, chiar dacă nu se poate determina valoarea glicemiei);
- diagnosticul şi tratamentul bolilor asociate;
- tratament specific: Diazepam i.v. lent 0,3 mg/kgc sau intrarectal 0,5 mg/kgc, maxim 10mg;
- tratamentul recurenţei: administrarea antiepilepticului oral specific formei de epilepsie (ESM, CBZ, VPA).

Tratamentul cronic al epilepsiei

Tratamentul trebuie să aibă în vedere:

- Tratamentul cauzelor (atunci când este posibil) şi evitarea factorilor declanşatori;
- Tratamentul medicamentos;
- Tratamentul chirurgical.

Evitarea factorilor declanşatori presupune aplicarea unor măsuri generale în ceea ce priveşte dieta şi regimul de activitate, care să prevină apariţia crizelor şi a complicaţiilor lor. Aceste măsuri se pot institui de la început şi se pot aplica şi crizelor acute (uneori, pe perioade limitate de timp, şi crizelor unice cu teren ereditar epileptic, în ideea profilaxiei până la o următoare probabilă criză).

- Evitarea hipoglicemiei prin respectarea unui regim regulat al meselor şi evitarea abuzului de dulciuri concentrate (pentru a evita hiperinsulinemia reactivă);
- Evitarea consumului sau abuzului de produse alimentare cu efect excitant sau toxic nervos: cafea, ciocolată, alcool;
- Evitarea fumatului, consumului de droguri, abuzului de medicamente (automedicaţia);
- Evitarea privării de somn prin respectarea obligatorie a orelor de somn în timpul nopţii; în acest sens sunt de evitat profesiunile sau locurile de muncă ce presupun ture de noapte (legislaţia muncii trebuie să conţină o prevedere în acest sens);
- Evitarea activităţilor profesionale sau recreative care presupun condiţii ce ar genera accidente în cazul producerii unei crize: lucrul la înălţime, cu surse de foc sau electricitate, cu arme de foc, în condiţii cu temperaturi sau zgomote excesive, conducera mijloacelor de transport, sporturi ca alpinism sau ski, etc.

În această grupă se încadrează şi o situaţie specială: conducerea autovehiculelor. Privitor la această problemă legislaţia variază de la ţară la ţară, dar considerăm raţională atitudinea care interzice conducerea autovehiculelor de către bolnavul epileptic, indiferent de forma de epilepsie, restricţie ce trebuie menţinută până la minimum 2 ani (în funcţie de caz) după ultima criză.

- Evitarea factorilor declanşatori din epilepsia reflexă, în special iluminarea intermitentă. Chiar şi în afara acestei forme se recomandă evitarea expunerii pe timp îndelungat la astfel de surse: televizor, monitor de calculator, discotecă etc;
- Evitarea activităţilor ce se însoţesc de hiperventilaţie, mai ales la copiii de vârstă şcolară la care activităţile sportive trebuie să evite astfel de forme.

Tratamentul cauzelor epilepsiilor simptomatice (expuse în cap. referitor la etiologia epilepsiei) se realizează individualizat.

Tratamentul medicamentos trebuie să asigure controlul cât mai bun al crizelor şi o calitate corespunzătoare a vieţii, în condiţiile unor efecte secundare minime ale medicamentelor antiepileptice.

Iniţierea tratamentului:

- Se aplică imediat după stabilirea diagnosticului de epilepsie (deci după producerea a minimum 2 crize epileptice certe) şi durează până când se stabileşte schema terapeutică prin care se obţine reducerea semnificativă a frecvenţei crizelor/stoparea lor.
- Tratamentul trebuie să utilizeze, de preferinţă, un singur medicament antiepileptic (terapie monodrog). Avantajele acestuia sunt:
  - Mai puţine efecte secundare;
  - Lipsa interacţiunilor medicamentoase;
  - Reducerea costului medicaţiei;
  - Reducerea efectelor teratogene;
  - Complianţă şi calitate a vieţii mai bune.

Terapia monodrog este indicată ca primă intenţie în tratamentul crizelor epileptice, alegând un produs eficient, cu un spectru larg de acţiune; este uşor de aplicat în epilepsiile cu un singur tip de crize şi în anumite cazuri cu crize variate.

Există şi sindroame epileptice caracterizate de producerea mai multor forme semiologice de crize, care nu sunt controlate de un singur medicament antiepileptic în doza maximă terapeutică, situaţie în care se impune utilizarea terapiei polidrog, de preferinţă cu cât mai puţine produse. Se porneşte de la un singur preparat şi – la dovedirea ineficienţei acestuia, se poate încerca un alt antiepileptic din grupa recomandată potrivit sindromului epileptic apoi o asociere de două anticonvulsivante şi, dacă în asociere şi dozele serice optime crizele nu sunt controlate, se trece la combinaţia de trei medicamente.

1. Alegerea preparatului antiepileptic se realizează în funcţie de:
- Eficienţa medicamentului;
- Efectele secundare (raportate la terenul pacientului);
- Alte particularităţi farmacologice;
- Comorbiditate;
- Complianţă, cost.

Eficienţa preparatului – capacitatea de a înlătura, prin mecanismul lui de acţiune, apariţia crizelor.

Principalele mecanisme de acţiune ale antiepilepticelor sunt:
- Modularea canalelor de sodiu voltaj – dependente;
- Modularea canalelor de calciu;
- Creşterea inhibiţiei mediate de GABA;
- Inhibiţia efectului acţiunii amino-acizilor excitatori asupra receptorilor NMDA şi AMPA.

Este importantă cunoaşterea mecanismelor de acţiune pentru alegerea terapiei monodrog adecvate sau a asocierilor non-sinergice sau sinergice – în funcţie de caz.

Clasic, în funcţie de eficienţă, medicamentele antiepileptice se divizau în:
- *droguri de linia I* (de ordinul I) – preparate care administrate singure asigură prevenirea apariţiei unuia sau mai multor tipuri de crize epileptice şi cu efecte secundare reduse. În această categorie erau incluse următoarele preparate cunoscute, clasice:
  – acidul valproic, valproatul de sodiu şi combinaţiile – VPA (Convulex, Orfiril, Depakine, Ergenyl, Petilin);
  – carbamazepina – CBZ (Timonil, Neurotop, Tegretol, Finlepsin, Taver etc);
  – difenilhidantoin – PHT (Fenitoin, Phenhydan, Dilantin, Epanutin);
  – fenobarbital – PB (Fenobarbital, Gardenal, Luminal);
  – etosuximida – ETM (Suxilep, Zarontin, Petinimid etc);
  – primidona – PRM (Mysolin);
  – clonazepamul – CZ (Rivotril, Antelepsin);
- *droguri de linia a II-a* (ordinul II) – preparate care administrate numai împreună cu cele de linia I asigură prevenirea apariţiei unuia sau mai multor tipuri de criză. Din această grupă fac parte antiepilepticele ultimelor decenii:
  – lamotrigina – LTG (Lamictal);
  – clobazam* – CB (Frisium, Urbanil);
  – sultiam* – ST (Ospolot);
  – gabapentin – GBP (Neurontin);
  – topiramat – TPM (Topamax);
  – tiagabin* – TGB (Gabitril);
  – vigabatril* – VGT (Sabril);
  – felbamat* – FBM;
  – oxcarbazepina – OBZ;
  – levetiracetamul – LTM;
  – zonisamid* – ZND.

O trecere în revistă a caracteristicilor produselor şi studiilor ce le-au avut ca subiect schimbă spectrul indicaţiei de primă sau a doua linie.

Acidul valproic/valproatul de sodiu şi combinaţiile îşi exercită efectul antiepileptic în special prin acţiunea inhibitorie asupra canalelor de sodiu voltaj dependente şi facilitatorii mediată GABA. Prin acest mecanism are un spectru larg de acţiune fiind eficient ca monoterapie, şi evident şi în asociere, în crizele generalizate tonice, clonice, tonico-clonice, absenţe şi mioclonice şi poate fi administrat şi în absenţele atipice şi crizele atone. De asemenea, a fost indicat cu succes în crizele focale simple şi complexe, susţinând o extensie a indicaţiei în acest sens.

Carbamazepina acţionează prin intermediul canalelor de Na voltaj-dependente. Este indicat ca monoterapie în crizele focale şi generalizate cu excepţia absenţelor şi crizelor mioclonice, dar şi în asociere.

Fenitoinul îţi exercită efectul antiepileptic prin blocarea canalelor de sodiu voltaj dependente. Deşi eficient ca monoterapie în crizele focale şi generalizate, recomandarea lui este în prezent mai limitată de efectele adverse şi de alternativele terapeutice moderne. Ramâne o variantă preferată pentru terapia crizelor post-lezionale cerebrale (traumatice, chirurgicale) şi, în varianta injectabilă, tratamentul de elecţie al statusului epileptic.

Fenobarbitalul, cel mai vârstnic antiepileptic, facilitează acţiunea neuroinhibitorie a GABA prin acţiune asupra canalelor de clor. Deşi eficient în tratamentul crizelor focale şi generalizate, indicaţia lui actuală este limitată de efectele secundare sedative şi asupra funcţiilor cognitive.

Etosuximida este antiepilepticul cu acţiune asupra crizelor de absenţă, prin reducerea influxului de calciu la nivel neuronal talamic, având indicaţie limitată şi la absenţele atipice.

Primidona este un precursor al PB cu eficienţă în crizele focale. Datorită efectelor secundare este utilizat în asocierile cu această indicaţie

Clonazepamul facilitează inhibiţia neuronală mediată GABA şi este utilizat pentru tratamentul crizelor mioclonice şi atone, mai ales ca asociere.

Multe dintre antiepilepticele „noi", considerate de linia a 2-a (asociere), încep să-şi dovedească eficienţa şi în monoterapie – indicaţia fiind susţinută şi de efectele adverse şi interacţiunile medicamentoase reduse, precum şi de un regim convenabil de dozare: lamotrigina, topiramatul, oxcarbazepina.

Lamotrigina este un antiepileptic care, prin inhibarea eliberării de neurotransmiţători excitatori (glutamat, aspartat), are eficienţă în toate formele de crize epileptice. Iniţial utilizată în asociere, acum este recomandată ca monoterapie la adulţi şi copii peste 12 ani, cu avantajul unor efecte teratogene reduse şi al influenţelor reduse asupra funcţiilor nmnezice şi cognitive.

Topiramatul îşi exercită efectul antiepileptic printr-un triplu mecanism – blocarea canalelor de sodiu, facilitare GABA-ergică şi atenuarea răspunsului kainat-indus. Este indicat ca monoterapie pentru crizele focale şi tonico-clonice peste vârsta de 6 ani şi în asociere, peste 2 ani – dovedindu-se eficient şi în tratamentul unor sindroame epileptice ale copilului.

Gabapentinul este indicat în crizele focale, cu sau fără generalizare, ca terapie de asociere – cu menţiune că în unele ţări are indicaţie şi în monoterapie la vârste de peste 12 ani.

Oxcarbazepina, analog al CBZ, blochează canalele de sodiu şi modulează curenţii de calciu şi potasiu – fiind eficientă şi ca monoterapie în crizele focale şi tonico-clonice, cu mai puţine efecte secundare decât CBZ.

Levetiracetamul, cu mecanism de acţiune incomplet precizat, este recomandat în crizele focale, mioclonice şi absenţe, având avantajul unor interacţiuni medicamentoase reduse, nefiind inductor enzimatic.

Din această scurtă trecere în revistă, cu rol orientativ, se poate trage concluzia că, având la dispoziţie o paletă largă de medicamente antiepileptice, opţiunea de alegere a unuia dintre ele în intenţia de monoterapie sau asociere trebuie să fie rezultatul unei analize complexe, individualizate, ce porneşte de la caracteristicile produsului. Aşa încât încadrarea limitativă în strict două grupe (linia I şi linia II) ar putea fi înlocuită cu cel mult o gamă de opţiuni.

Eficienţa se raportează, deci, la tipul de criză. Cunoaşterea acesteia permite începerea precoce a tratamentului epilepsiei în funcţie de semiologia crizelor (tabelul 5).

Alegerea antiepilepticului trebuie să aibă în vedere, alături de spectrul de acţiune specific, şi efectele secundare pe termen lung (tratamentul este urmat ani de zile) şi raportul lor cu vârsta, terenul, bolile asociate ale pacientului. Iată efectele secundare a trei dintre cele mai utilizate preparate (tabelul 6).

Recomandările cuprinse în tabelul 5 sunt valabile pentru tratamentul epilepsiei cu etiologie incomplet precizată sau al sindroamelor manifestate printr-un singur tip de crize.

În cazul unor forme particulare de epilepsie sau cu mai multe forme de crize sunt preferate alte preparate antiepileptice sau asocieri ale lor (v. sindroamele epileptice).

Terapia bidrog (polidrog) se instituie după ce cel puţin 2 medicamente recomandate (tabelul 5) şi-au dovedit incompleta eficienţă la doze terapeutice maxime. Se realizează prin asocierea a două anticonvulsivante cu mecanisme de acţiune diferite, prin încercări succesive şi ţinând cont de interacţiunile farmacocinetice dintre ele, după care se trece la asocieri multiple (tabelul 7).

Tabelul 5

Tipul crizei	Prima alegere / de elecţie	Opţiuni
Generalizate		
Tonico-clonică	VPA, CBZ, LTG, PHT	TPM, LTM, OBZ, GBP, PB, PRM, TGB*
Absenţă	ESM, VPA	LTG, TPM, LTM, CB*, FBM*
Mioclonică	VPA	LTG, CZ, TPM, ZND*, LTM
Atonă	VPA	LTG, TPM, CB*, FBM*
Focale		
Simple/complexe, ± generalizate	CBZ, PHT, OBZ, VPA, LTG	TPM, GBP, PB, PRM, TGB

Tabelul 6

Medicament	Efect secundar dependent de doză	Efect secundar independent de doză
Fenitoin	Hipertrofie gingivală, hirsutism, acnee, ataxie, nistagmus, tremor, disartrie, somnolenţă, vedere neclară	Anemie megaloblastică, eritem multiform, limfadenopatii
Carbamazepin	Ataxie, nistagmus, somnolenţă, vedere neclară, hiponatremie	Leucopenie
Valproat de sodiu (ac. Valproic)	Tremor, ataxie, greaţă şi vărsături, somnolenţă, creşterea enzimelor hepatice	Alopecie tranzitorie, demenţă reversibilă, insuficienţă hepatică

Tabelul 7

Interacţiuni farmacocinetice între principalele anticonvulsivante (după Guberman-Bruni, Essentials of clinical epilepsy, 1999)

Drog adăugat	PHT	CBZ	VPA	PB	CB	LTG	TGB	TPM
PHT	–			/–	rar			
CBZ	/			/				
VPA	total		–		–		–	–
PB	/			–	–			
CB	rar	–	rar	–	–	–	–	–
VGB	20%	–	–	–	–	–	–	–

2. Stabilirea dozelor terapeutice optime şi a ritmului de administrare presupune cunoaşterea proprietăţilor farmacocinetice ale medicamentelor utilizate, a dozelor terapeutice şi toxice.

Doza terapeutică optimă este doza la care se obţine efectul terapeutic propus, respectiv împiedicarea apariţiei crizelor epileptice. Ea se obţine prin:

- *Administrare lentă a drogului:* în cazurile în care frecvenţa crizelor este mai mică decât timpul necesar pentru realizarea concentraţiilor serice stabile; se începe cu doza terapeutică minimă şi se creşte progresiv până la atingerea dozei optime (apreciată clinic şi prin măsurarea nivelului seric al drogului). Aceasta este de altfel atitudinea recomandată în majoritatea cazurilor, mai ales dacă este vorba de produse ce necesită o titrare lentă pentru evitarea efectelor secundare (LTG, TPM, CBZ).
- *Administrare rapidă:* numai când frecvenţa crizelor este mai mare decât timpul necesar pentru realizarea concentraţiei serice stabile; se începe tratamentul cu dozele terapeutice maxime şi se scade progresiv până la doza minimă care controlează crizele. Implică riscuri legate de tolerabilitatea individuală faţă de produs.

Orientativ se apreciază că se atinge concentraţia serică stabilă după ce drogul se administrează constant o perioadă de timp egală cu de 5 ori timpul de înjumătăţire al drogului.

Ritmul de administrare trebuie să ţină cont de proprietăţile farmacocinetice ale preparatului utilizat, dar să ia în consideraţie şi complianţa pacientului, pentru a asigura continuitatea tratamentului – fiind preferabile administrările de max 2-3 ori pe zi (tabelul 8).

Stabilirea dozelor trebuie să ţină cont de gravitatea bolii (formele grave necesită doze mari) şi de particularităţile fiziologice şi patologice ale pacientului:

- Vârstă: doze mai mari la copii (metabolism rapid) şi mai mici la bătrâni (metabolism mai lent);
- Afecţiuni asociate care împiedică absorbţia sau eliminarea drogului;
- Interacţiunile cu alte medicamente administrate concomitent: anticonvulsivante (în schemele polidrog) sau pentru afecţiuni cronice sau intercurente (antiacide, antibiotice, diuretice etc).

Supravegherea tratamentului şi urmărirea evoluţiei bolii

Supravegherea terapiei presupune:

- *Când evoluţia sub tratament este clinic favorabilă* (crize rare – la una sau mai multe luni):
  - Control clinic şi EEG la 6 luni în primul an, anual până la 5 ani, apoi numai la nevoie;
  - Control biologic la 3 luni în primul an, apoi anual; acesta presupune: hemoleucogramă, enzime hepatice, uree şi creatinină serice;
  - Nivelul seric al anticonvulsivantului se determină anual, pentru a confirma evoluţia clinică şi a analiza complianţa pacientului.
- *Când evoluţia clinică nu este favorabilă* se impune o evaluare clinică şi paraclinică (profil biochimic complet, nivel seric al antiepilepticului, EEG, CT cerebral, alte investigaţii după caz) imediată.

  Evoluţia nefavorabilă se poate datora:
  - *Evoluţiei naturale a sindromului epileptic* cu modificarea profilului crizelor; în această situaţie poate fi necesară modificarea terapiei prin modificarea dozelor sau chiar a preparatului antiepileptic. Schimbarea preparatului antiepileptic se face numai în condiţii de spitalizare a pacientului (pentru a preveni apariţia

Tabelul 8

Drog	Doza terapeutică medie: mg/zi (mg/kgc/zi)	Concentraţie serică terapeutică g/ml	Timp de înjumătăţire a concentraţiei serice (ore)	Număr de fracţionări ale dozei zilnice
VPA	1500 (10-30)	60-100	12 6	3-4
CBZ	1000 (10-20)	4-9	5-12	3-4
PHT	350 (5-9)	10-25	24 12	1-3
ESM	1000 (20-30)	40-80	40-60 (copil 30-40)	2-4

crizelor – chiar status epileptic – datorită întreruperii necontrolate a medicaţiei), prin creşterea progresivă a dozei noului medicament concomitent cu scăderea celui vechi. Creşterea, respectiv scăderea, se face cu doze mici şi la interval de 2-3 zile, în funcţie de caracterele farmacologice ale preparatelor, toleranţa individuală, nivelurile serice atinse. Atunci când măsurarea nivelelor serice ale drogurilor nu este accesibilă, evaluarea se face pe criterii clinice şi EEG.

– *Asocierii altor suferinţe acute sau cronice.* În această situaţie se impune tratamentul corect al acestora, cu precauţie în ce priveşte interacţiunea dintre tratamentul epilepsiei şi cel al bolii asociate. La nevoie se pot modifica dozele sau tipul de anticonvulsivant cu precauţiile expuse anterior.
– *Nerespectării regimului de viaţă sau de administrare a tratamentului,* care se pot datora:
  – Informării insuficiente a pacientului privitor la cronicitatea bolii, evitarea factorilor declanşatori, ritmul administrării tratamentului medicamentos;
  – Nerespectarea intenţionată sau accidentală a regimului de viaţă şi tratament: nivel intelectual redus, tulburări psihiatrice asociate, dependenţă de droguri sau alcool, lipsa de supraveghere a copiilor epileptici în familie sau mediul şcolar, prejudecăţi sociale, interese profesionale, dificultăţi economice, scheme terapeutice complicate sau dificil de procurat etc.

Persistenţa evoluţiei nefavorabile (frecvenţa şi/sau gravitatea crizelor nemodificată, crescută sau numai uşor scăzută) sub tratament maxim (schemă polidrog adecvată, nivel seric terapeutic corect) defineşte epilepsia rezistentă la tratament. Posibilele cauze ale acestei forme de epilepsie sunt:

- Diagnostic de epilepsie greşit (în realitate este sincopă, criză psihogenă etc);
- Crizele epileptice sunt intricate cu pseudocrize psihogene (posibile tulburări asociate chiar evoluţiei naturale a epilepsiei);
- Tratament antiepileptic insuficient, neevidenţiat prin dozări serice;
- Expunerea la factori declanşatori;
- Boli cerebrale ce evoluează paralel cu epilepsia
- Forme de epilepsie cu evoluţie natural gravă: encefalopatiile infantile cu epilepsie, epilepsiile mioclonice progresive, statusul epileptic etc – v. sindroamele epileptice);
- Toxicitatea tratamentului antiepileptic (CBZ agravează miocloniile, VGB absenţele etc).

Întreruperea tratamentului antiepileptic

1. Întreruperea totală a tratamentului se poate încerca numai după ce, timp de 3-5 ani, pacientul nu a mai prezentat nici o criză clinică.

Decizia de întrerupere totală a tratamentului unui epileptic trebuie să fie rezultatul unei analize atente şi individualizate a cazului, care să ţină cont de particularităţile de evoluţie şi prognostic ale sindromului epileptic, caracteristicile pacientului (vârstă, teren patologic, complianţă), tipul tratamentului urmat.

Întreruperea se realizează treptat, cu reducerea a 25% din doză la 6-12 luni, pentru a scădea riscul de reapariţie a crizelor.

Monitorizarea se face prin control clinic şi EEG. Apariţia anomaliilor paroxistice EEG impune scăderea ritmului de reducere a terapiei (alungirea intervalului dintre două trepte de scădere a dozei). Reapariţia crizelor trebuie să fie urmată de: păstrarea dozei din acel moment neschimbată – dacă este unică; revenirea la o doză eficientă terapeutic – dacă apar crize recurente.

Reapariţia crizelor (recidiva) este mai frecventă la adulţi şi depinde de corectitudinea deciziei şi modul de întrerupere a tratamentului, ca şi de factori accidentali etc.

2. Întreruperea tratamentului polidrog se bazează pe studii ce demonstrează că, în multe cazuri de epilepsie, terapia polidrog nu aduce o îmbunătăţire semnificativă a evoluţiei, dar creşte efectele adverse.

În astfel de cazuri se recomandă revenirea la terapia monodrog prin suprimarea treptată a medicamentelor cu efect sedativ, apoi a celor de linia a II-a şi apoi a celor cu doze sau nivele plasmatice mici. Reducerea dozelor se face prin scădere cu 25% la 2-3 luni pentru fiecare produs.

Situaţii clinico-terapeutice particulare

Criza epileptică unică

- 5-7% dintre indivizi prezintă o criză epileptică în viaţă;
- recurenţa apare la 50% în următorii 4 ani şi este facilitată de următorii factori de risc:
  – status neurologic patologic (leziune cerebrală);
  – aspect EEG patologic (mai ales de tip epileptic);
  – crize parţiale.
- se recomandă:
  – în absenţa factorilor de risc – nici o măsură;
  – în prezenţa factorilor de risc – monitorizare clinică şi EEG timp de 3-5 ani (controale anuale) şi tratament monodrog numai în caz de recurenţă.

Epilepsia şi sarcina

Crizele epileptice cu debut tardiv ce apar în timpul sarcinii sunt:

- debut de epilepsie;

  - epilepsia gestaţională (idiopatică, cu debut în sarcină);
  - epilepsie simptomatică (malformaţii vasculare sau meningioame cu receptori pentru estrogeni, acutizate de sarcină).
- crize epileptice acute:
  - boli vasculare cerebrale (tromboflebite cerebrale, embolii amniotice sau paradoxale);
  - eclampsie;
  - hiponatremie datorită oxitocinei ce favorizează retenţia de apă;
  - sincopă (mec.vasodepresor);
  - reacţie la lidocaina utilizată pentru anestezie.
- pseudocrize, psihogene (mai ales peripartum).

Epilepsia creşte riscul materno-fetal:
- *matern*: preeclampsie, sângerări vaginale, anemie, placenta previa, infarct placentar;
- *făt:* prematuritate, greutate mică la naştere, asfixie neonatală, malformaţii, făt mort.

Influenţa sarcinii asupra epilepsiei:
- posibilă creştere a frecvenţei crizelor, mai ales în ultimul trimestru, datorită:
  - scăderii nivelelor terapeutice anticonvulsivante (creşte clearance-ul, creşte volumul de apă etc);
  - nivel crescut de estrogeni;
  - retenţia hidrică;
  - privare de somn, stress, anxietate.

Tratamentul antiepileptic în sarcină:
- continuarea tratamentului în timpul sarcinii, mai ales dacă medicamentele fac parte din grupa cu efect teratogen redus: lamotrigină, carbamazepin, valproat; (toate antiepilepticele au potenţial risc teratogen, mai ales în prima lună de sarcină, dar riscul este mai mic decât complicaţiile generate de crize);
- administrare de acid folic 2,5-5 mg/z;
- administrare de vitamina K oral 20 mg/zi, o lună prepartum – în cazul antiepilepticelor inductoare enzimatice;
- alăptare normală.

Tratamentul eclampsiei:
- sulfat de magneziu:
  - iniţial 4g iv în timp de 5 min;
  - apoi piv 1g/oră timp de 24 ore;
  - monitorizare: excreţia de urină (peste 100 ml/oră), respiraţie > 12/min, reflexe osteotendinoase păstrate;
  - stare de rău epileptic: fenitoin iv 10 mg/kgc în 20 min, posibil încă 5 mg/kgc după 2-6 ore sau diazepam 10 mg iv.

Tratamentul chirurgical al epilepsiei

Obiective:
- control mai bun al crizelor, reducerea efectelor adverse ale terapiei medicamentoase;
- reducerea handicapului psihosocial;
- reducerea morbidităţii medicale;
- deficit neurologic rezidual minim.

Indicaţie: epilepsia refractară la tratament medicamentos.

Pregătire preoperatorie:
- Evaluare clinică completă;
- Evaluare EEG pentru localizarea focarului;
- RMN, SPECT etc.

BIBLIOGRAFIE

1. **Adams RD, Victor M, Ropper AH** – Principles of Neurology, sixth ed, McGraw-Hill, 1997, 313-344.
2. **Berkovic SF** – Familial Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, vol. 40, suppl. 2, 1999, 301-302.
3. **Cockerell CO, Shorvon SD** – Epilepsy. Current Concepts. *Current Medical Literature* Ltd, London, 1996.
4. **Gates JR, Hempel A** – Nonepileptic Seizures. *Epilepsia*, vol. 40, suppl. 2, 1999, 289-290.
5. **Guberman AH, Bruni J** – Essentials of Clinical Epilepsy. Second Edition, Butterworth-Heinemann, 1999, 11-50, 167-181.
6. **Kramer G** – Epilepsy in the Elderly. *Clinical Aspects and Pharmacotherapy*, Thieme, 1999, 20-69, 112-142.
7. **Luders H.O, Soheyl N** – Epileptic Seizures – Pathophisiology and Clinical Semiology, Churchill Livingstone, 2000: 261-507, 679-723, 747-774.
8. **Mattson RH** – New Antiepileptic Drugs: From Discovery to Practical Use, Clinical Directions for the Future. *Epilepsia*, vol. 37, suppl. 6, 1996: s4-s45.
9. **Ried S, Beck-Mannagetta G** – Epilepsy, Pregnancy and the Child, Blackwell Science Ltd, 1996, 5-13, 35-69.
10. **Skodda S, Kramer I, Spitler.F, Gehlen W** – Non-convulsive status epilepticus in two patients receiving tiagabine add on treatment. *Journal of Neurology*, vol. 248, no. 2, 2001, 109-113.
11. **Spatt J, Chaix R, Mamoli B** – Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, vol. 248, no 1, 2001: 2-10.
12. **Zunker P, Hohenstein C, Deuschl G** – Pathophysiology of Pre-eclampsia/eclampsia Syndrome. *Journal of Neurology*, vol. 248, no. 5, 2001, 437-439.